

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

01/24/02

#5

2100 Pennsylvania Avenue, NW
Washington, DC 20037-3213

T 202.293.7060
F 202.293.7860

www.sughrue.com



Sughrue

SUGHRUE MION, PLLC

January 24, 2002

BOX PATENT APPLICATION
Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

J1000 U.S. PTO
10/053585
01/24/02

Re: Application of Masayuki NAYA, Takashi Kubo, Takashi Ito and
Yoshimitsu Nomura
SURFACE PLASMON RESONANCE MEASURING CHIP AND METHOD OF
MANUFACTURE THEREOF
Assignee: FUJI PHOTO FILM CO., LTD.
Our Ref. Q66584

Dear Sir:

Attached hereto is the application identified above comprising forty-six (46) sheets of the specification, including the claims and abstract and, fifteen (15) sheets of drawings, Information Disclosure Statement and PTO 1449 form with references. **The requisite U.S. Government Filing Fee, executed Declaration and Power of Attorney and Assignment will be submitted at a later date.**

The Government filing fee is calculated as follows:

Total claims	<u>13</u>	-	20	=	<u> </u>	x	\$18.00	=	<u> </u>	\$0.00
Independent claims	<u>2</u>	-	3	=	<u> </u>	x	\$84.00	=	<u> </u>	\$0.00
Base Fee										\$740.00

TOTAL FEE										<u>\$740.00</u>
------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------

Priority is claimed from:

<u>Country</u>	<u>Application No</u>	<u>Filing Date</u>
Japan	016632/2001	January 25, 2001

The priority document is submitted herewith.

Respectfully submitted,
SUGHRUE MION, PLLC

Attorneys for Applicant

By:

Darryl Mexic

Darryl Mexic

Registration No. 23,063

DM/ob

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年 1月25日

出 願 番 号

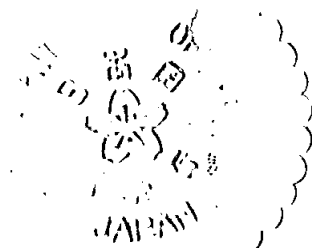
Application Number:

特願2001-016632

出 願 人

Applicant(s):

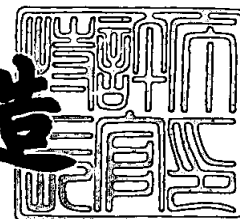
富士写真フイルム株式会社



2001年 9月28日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3089464

【書類名】 特許願

【整理番号】 P25784J

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 G01N 21/27

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 798 番地 富士写真フイルム株式会社内

 【氏名】 納谷 昌之

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県足柄上郡開成町宮台 798 番地 富士写真フイルム株式会社内

 【氏名】 久保 隆

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県大宮市植竹町 1 丁目 324 番地 富士写真光機株式会社内

 【氏名】 伊藤 敬志

【特許出願人】

 【識別番号】 000005201

 【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100073184

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 柳田 征史

【選任した代理人】

 【識別番号】 100090468

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 佐久間 剛

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008969

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9814441

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 表面プラズモン共鳴測定チップ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 誘電体ブロックと、

この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜と、
光ビームを発生させる光源と、

前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との
界面で全反射条件が得られるように、かつ、種々の入射角成分を含むようにして
入射させる光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態を
検出する光検出手段とを備えてなる表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測
定チップであって、

前記誘電体ブロックが、前記光ビームの入射面、出射面および前記金属膜が形
成される一面の全てを含む 1 つのブロックとして形成され、

この誘電体ブロックに前記金属膜が一体化され、

該誘電体ブロックが、前記界面に向けて、該ブロックの外で p 偏光となってい
る前記光ビームを入射させたとき、該界面での s 偏光成分の強度が該界面での光
ビームの強度の 5 0 % 以下となる樹脂から形成されていることを特徴とする表面
プラズモン共鳴測定チップ。

【請求項 2】 前記誘電体ブロックが、前記界面に向けて、該ブロックの外
で p 偏光となっている前記光ビームを入射させたとき、該界面での s 偏光成分の
強度が該界面での光ビームの強度の 3 0 % 以下となる樹脂から形成されているこ
とを特徴とする請求項 1 記載の表面プラズモン共鳴測定チップ。

【請求項 3】 前記誘電体ブロックが、前記界面に向けて、該ブロックの外
で p 偏光となっている前記光ビームを入射させたとき、該界面での s 偏光成分の
強度が該界面での光ビームの強度の 1 0 % 以下となる樹脂から形成されているこ
とを特徴とする請求項 1 記載の表面プラズモン共鳴測定チップ。

【請求項 4】 前記樹脂がポリメタクリル酸メチルまたはシクロオレフィン
から選ばれる樹脂であることを特徴とする請求項 1 から 3 いずれか 1 項記載の表

面プラズモン共鳴測定チップ。

【請求項 5】 前記金属膜の上に、試料中の特定物質と結合反応を示すセンシング媒体が固定されていることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の表面プラズモン共鳴測定チップ。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、表面プラズモンの発生を利用して試料中の物質を定量分析する表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定チップに関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

金属中においては、自由電子が集団的に振動して、プラズマ波と呼ばれる粗密波が生じる。そして、金属表面に生じるこの粗密波を量子化したものは、表面プラズモンと呼ばれている。

【 0 0 0 3 】

従来より、この表面プラズモンが光波によって励起される現象を利用して、試料中の物質を定量分析する表面プラズモン共鳴測定装置が種々提案されている。そして、それらの中で特に良く知られているものとして、Kretschmann 配置と称される系を用いるものが挙げられる（例えば特開平 6 - 1 6 7 4 4 3 号参照）。

【 0 0 0 4 】

上記の系を用いる表面プラズモン共鳴測定装置は基本的に、例えばプリズム状に形成された誘電体ブロックと、この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜と、光ビームを発生させる光源と、上記光ビームを誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射条件となり、かつ、表面プラズモン共鳴条件を含む種々の入射角が得られるように入射させる光学系と、上記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段とを備えてなるものである。

【 0 0 0 5 】

なお上述のように種々の入射角を得るためには、比較的細い光ビームを偏向さ

せて上記界面に入射させてもよいし、あるいは光ビームに種々の角度で入射する成分が含まれるように、比較的太い光ビームを上記界面に収束光状態あるいは発散光状態で入射させてもよい。前者の場合は、光ビームの偏向にともなって反射角が変化する光ビームを、光ビームの偏向に同期移動する小さな光検出器によって検出したり、反射角の変化方向に沿って延びるエリアセンサによって検出することができる。一方後者の場合は、種々の反射角で反射した各光ビームを全て受光できる方向に延びるエリアセンサによって検出することができる。

【 0 0 0 6 】

上記構成の表面プラズモン共鳴測定装置において、光ビームを金属膜に対して全反射角以上の特定入射角 θ_{SP} で入射させると、該金属膜に接している試料中に電界分布をもつエバネッセント波が生じ、このエバネッセント波によって金属膜と試料との界面に表面プラズモンが励起される。エバネッセント光の波数ベクトルが表面プラズモンの波数と等しくて波数整合が成立しているとき、両者は共鳴状態となり、光のエネルギーが表面プラズモンに移行するので、誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光の強度が鋭く低下する。この光強度の低下は、一般に上記光検出手段により暗線として検出される。

【 0 0 0 7 】

なお上記の共鳴は、入射ビームが p 偏光のときにだけ生じる。したがって、光ビームが p 偏光で入射するように予め設定しておく必要がある。

【 0 0 0 8 】

この全反射減衰 (ATR) が生じる入射角 θ_{SP} より表面プラズモンの波数が分かると、試料の誘電率が求められる。すなわち表面プラズモンの波数を K_{SP} 、表面プラズモンの角周波数を ω 、 c を真空中の光速、 ϵ_m と ϵ_s をそれぞれ金属、試料の誘電率とすると、以下の関係がある。

【 0 0 0 9 】

【数 1】

$$K_{SP}(\omega) = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m(\omega) \epsilon_s}{\epsilon_m(\omega) + \epsilon_s}}$$

試料の誘電率 ϵ_s が分かれば、所定の校正曲線等に基づいて試料中の特定物質の濃度が分かるので、結局、上記反射光強度が低下する入射角 θ_{SP} を知ることで、試料中の特定物質を定量分析することができる。

【 0 0 1 0 】

上記の系を用いる従来の表面プラズモン共鳴測定装置において、実用上は、試料に接触させる金属膜を測定毎に交換する必要がある。そこで従来は、この金属膜を平坦な板状の誘電体ブロックに固定し、それとは別に前記全反射を生じさせるための光カップラーとしてのプリズム状誘電体ブロックを設け、この後者の誘電体ブロックの一面に前者の誘電体ブロックを一体化するという手法が採用されていた。そのようにすれば、後者の誘電体ブロックは光学系に対して固定としておき、前者の誘電体ブロックと金属膜とを測定チップとして、この測定チップのみを試料毎に交換することが可能となる。

【 0 0 1 1 】

しかし、この交換可能とされた従来の測定チップを用いる場合は、その誘電体ブロックとプリズム状誘電体ブロックとの間に空隙が生じて屈折率が不連続となることを防止するため、それら両誘電体ブロックを屈折率マッチング液を介して一体化する必要があるが生じる。そのようにして両誘電体ブロックを一体化する作業は非常に煩雑であり、そのため、この従来の測定チップは、測定に際しての取扱い性が良くないものとなっている。特に、測定チップをターレット等の上に自動装填し、このターレットを回転させることにより、測定チップを光ビームを受ける測定位置に自動供給して測定を自動化するような場合は、測定チップの装填、取外しに手間取り、それが自動測定の能率向上を妨げる原因となりやすい。

【 0 0 1 2 】

またこの従来の測定チップは、屈折率マッチング液を使用することから、環境に与える悪影響も懸念されている。

【 0 0 1 3 】

本出願人は上記の事情に鑑みて、屈折率マッチング液を使用する必要がなく、そして測定用光学系に対して簡単に交換することができる表面プラズモン共鳴測定チップを先に提案した（特願 2 0 0 0 - 2 1 2 1 2 5 号）。

【 0 0 1 4 】

この表面プラズモン共鳴測定チップは、
前述したような誘電体ブロックと、
この誘電体ブロックの一面に形成されて試料に接触させられる金属膜と、
光ビームを発生させる光源と、
前記光ビームを前記誘電体ブロックに対して、該誘電体ブロックと金属膜との
界面で全反射条件となり、かつ、種々の入射角成分を含むようにして入射させる
光学系と、

前記界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態を
検出する光検出手段とを備えてなる表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測
定チップであって、

前記誘電体ブロックが、前記光ビームの入射面、出射面および前記金属膜が形
成される一面の全てを含む1つのブロックとして形成され、

この誘電体ブロックに前記金属膜が一体化されてなることを特徴とするもので
ある。

【 0 0 1 5 】

この特願 2 0 0 0 - 2 1 2 1 2 5 号の表面プラズモン共鳴測定チップは、誘電
体ブロックが、光ビームの入射面、出射面および金属膜が形成される一面の全て
を含む1つのブロック（これは、上述の通り光ビームの入射面および出射面を備
えているので、光カップラーとしても機能するものである）として形成され、こ
の誘電体ブロックに金属膜が一体化されてなるので、この測定チップ全体を光学
系に対して装脱するだけで簡単に交換可能となる。

【 0 0 1 6 】

つまり、光学系に対して固定した光カップラー単体としての誘電体ブロックに
別の誘電体ブロックを一体化する構成ではないので、両誘電体ブロックを屈折率
マッチング液を介して一体化する必要がなく、この屈折率マッチング液を用いる
ことによる取扱い性の悪さを解消することができる。

【 0 0 1 7 】

また、屈折率マッチング液を用いる必要が無ければ、それが環境に悪影響を与

えることも防止される。

【 0 0 1 8 】

なお、上記の誘電体ブロックを形成する好ましい材料として具体的には、ガラスや樹脂が考えられている。特に樹脂は、射出成形で測定チップを作製できるので、そのコストを低く抑える上で有利となっている。

【 0 0 1 9 】

【発明が解決しようとする課題】

ところが、この測定チップを上述のように樹脂を用いて形成した場合は、表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段の出力信号の S/N が低下しやすいという問題が認められる。

【 0 0 2 0 】

本発明は上記の事情に鑑みてなされたものであり、表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段の出力信号の S/N を高く確保して、高い測定精度を実現できる、樹脂からなる測定チップを提供することを目的とする。

【 0 0 2 1 】

【課題を解決するための手段】

本発明による表面プラズモン共鳴測定チップは、先に説明した特願 2 0 0 0 - 2 1 2 1 2 5 号に示される基本構成を有する表面プラズモン共鳴測定チップ、すなわち前述の誘電体ブロックと、金属膜と、光源と、光学系と、光検出手段とを備えてなる表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定チップであって、

誘電体ブロックが、前記光ビームの入射面、出射面および金属膜が形成される一面の全てを含む 1 つのブロックとして形成され、

この誘電体ブロックに金属膜が一体化されてなる表面プラズモン共鳴測定チップにおいて、

誘電体ブロックが、それと金属膜との界面に向けて、該ブロックの外で p 偏光となっている前記光ビームを入射させたとき、該界面での s 偏光成分の強度が該界面での光ビームの強度の 5 0 % 以下となる樹脂から形成されていることを特徴とするものである。

【 0 0 2 2 】

なおこの本発明による表面プラズモン共鳴測定チップにおいて、誘電体ブロックは、より好ましくは、上記界面での s 偏光成分の強度が該界面での光ビームの強度の 3 0 % 以下、さらに望ましくは 1 0 % 以下となる樹脂から形成される。

【 0 0 2 3 】

より具体的に、s 偏光成分の強度を上述のように抑え得る樹脂としては、例えば PMMA（ポリメチルメタクリレート；ポリメタクリル酸メチル）が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

なお、この本発明による表面プラズモン共鳴測定チップにおいては、前記金属膜の上に、試料中の特定物質と結合反応を示すセンシング媒体が固定されていることが望ましい。

【 0 0 2 5 】

また、この本発明による表面プラズモン共鳴測定チップにおいては、前記金属膜の上に試料を保持する試料保持機構が設けられることが望ましい。そして、そのような試料保持機構として具体的には、前記金属膜の上側において側方が閉じられた空間を画成する部材からなり、この部材の内面が、金属膜から上方に離れるのにつれて側外方に離れるテーパ形状とされているものを好適に用いることができる。

【 0 0 2 6 】

また本発明による表面プラズモン共鳴測定チップにおいて、上記誘電体ブロックは、ブロックの上下方向（使用状態に配した場合の上下方向。以下、同様）に垂直な面内の断面形状が四角形等の多角形で、かつこの多角形が上方に向かって次第に大きくなるテーパ状の外形部分を備えていることが望ましい。

【 0 0 2 7 】

【発明の効果】

本発明者の研究によると、樹脂を材料とする従来の表面プラズモン共鳴測定チップにおいて、表面プラズモン共鳴の状態を検出する光検出手段の出力信号の S/N が低下しやすいという問題は、樹脂材料に複屈折等の光学歪みが発生し、それによって光ビームの偏光成分が変化してしまうことに起因していることが判明

した。

【 0 0 2 8 】

すなわち、表面プラズモン共鳴を発生させるために樹脂製の誘電体ブロックと金属膜との界面に向けて、誘電体ブロックの外で p 偏光となっている光ビームを入射させても、誘電体ブロック中をこの光ビームが進行するうちに樹脂の複屈折等の光学歪みによって偏光状態が変化し、上記界面に到達した段階では強い s 偏光成分が生じていることがある。その s 偏光成分は表面プラズモン共鳴には寄与せず、常に上記界面で全反射して光検出手段では単にバイアス成分として検出されるので、相対的に、全反射減衰を起こす p 偏光成分の検出光量が低下し、その検出信号の S/N が低下してしまうのである。

【 0 0 2 9 】

このような知見に基づいて本発明の表面プラズモン共鳴測定チップにおいては、誘電体ブロックが、上記界面での s 偏光成分の強度が該界面での光ビームの強度の 5 0 % 以下となる樹脂から形成されているので、p 偏光成分の光量比低下が最大でも 1 / 2 までに抑えられる。一般に表面プラズモン共鳴測定装置を用いる試料の定量分析等においては、全体の光量に対する p 偏光成分の比が 1 / 2 程度まであれば、実用上支障を来すことはない。

【 0 0 3 0 】

また、本発明による表面プラズモン共鳴測定チップのうち特に、試料中の特定物質と結合反応を示すセンシング媒体が金属膜上に固定されているものは、これら特定物質およびセンシング媒体の組合せを例えば抗原および抗体の組合せとして、それら両者の結合反応を調べるために利用されることが多い。そして、そのような結合反応を調べる上では、結合反応を示す測定値の誤差が一般に ± 1 5 % (ピーク・トゥ・ピーク値では 3 0 %) 以内に収まっていることが求められる。そこでこの場合は、誘電体ブロックが、前記界面での s 偏光成分の強度が該界面での光ビームの強度の 3 0 % 以下となる樹脂から形成されていれば、p 偏光成分の光量比低下が最大でも 3 0 % までに抑えられ、検出光量低下による測定誤差を 3 0 % 以内に収めることができる。

【 0 0 3 1 】

さらに、上記抗原と抗体との結合反応を調べてその結果から両者の親和性を求める場合等においては、結合反応を示す測定値の誤差が一般に±5%（ピーク・トゥ・ピーク値では10%）以内に収まっていることが求められる。そこでこの場合は、誘電体ブロックが、前記界面でのs偏光成分の強度が該界面での光ビームの強度の10%以下となる樹脂から形成されていれば、p偏光成分の光量比低下が最大でも10%までに抑えられ、検出光量低下による測定誤差を10%以内に収めることができる。

【0032】

なお、以上述べてきた偏光比が保たれているかどうかについては、誘電体ブロックからの偏光比を調べることで検知することができる。なぜなら、出射光の偏光状態は前記界面における光よりも光学歪みの影響を多く受けているため、出射光の偏光比が上記条件を満たしていれば、該界面における偏光の乱れはそれ以下であることが分かるからである。

【0033】

一方、特に前述した金属膜の上に試料を保持する試料保持機構が設けられ、この試料保持機構が、金属膜の上側において側方が閉じられた空間を画成する部材からなり、この部材の内面が、金属膜から上方に離れるのにつれて側外方に離れるテーパ形状とされている場合は、金属膜の厚みを均一化する効果を得ることもできる。すなわち、この金属膜は一般に蒸着によって形成されるので、その場合に試料保持機構を上述のような形状としておけば、蒸着に際して蒸着金属が試料保持機構に遮られて金属膜の厚みが不均一になることを防止可能である。

【0034】

また本発明の表面プラズモン共鳴測定チップにおいて、上記誘電体ブロックが、ブロックの上下方向に垂直な面内の断面形状が四角形等の多角形で、かつこの多角形が上方に向かって次第に大きくなるテーパ状の外形部分を備えている場合は、このチップを測定装置にセットする際の位置決めが容易化される。

【0035】

すなわち、測定装置側の水平な測定台等に四角形等の多角形の孔を形成して、上記テーパ状の外形部分をそこに上から押し込み、嵌合させてチップをセットす

るように構成すれば、多角形部分どうしの嵌合であることから、誘電体ブロックがその上下方向に垂直な面内で（つまり水平面内で）自ずと所定の向きにセットされ、そこから動いてしまうことも無くなる。

【 0 0 3 6 】

また、上記テーパ状の外形部分を、測定台等に形成された多角形の孔に上から押し込めば、誘電体ブロックは上述の多角形部分どうしの嵌合がなされる高さ位置で自ずと止まって保持されるから、チップの高さ方向の位置決めも容易になされ得る。

【 0 0 3 7 】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。図 1 は、本発明の第 1 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップ（以下、単に測定チップという）10を用いる表面プラズモン共鳴測定装置の全体形状を示すものである。また図 2 はこの装置の要部の側面形状を示し、図 3 は測定チップ10の斜視形状を示している。

【 0 0 3 8 】

図 1 に示す通りこの表面プラズモン共鳴測定装置は、複数の測定チップ10を支持するターンテーブル20と、測定用の光ビーム（レーザビーム）30を発生させる半導体レーザ等のレーザ光源31と、入射光学系を構成する集光レンズ32と、光検出器40と、上記ターンテーブル20を間欠的に回動させる支持体駆動手段50と、この支持体駆動手段50の駆動を制御するとともに、上記光検出器40の出力信号 S を受けて後述の処理を行なうコントローラ60と、試料自動供給機構70とを有している。

【 0 0 3 9 】

上記測定チップ10は図 2 および図 3 に示す通り、例えば直方体状に形成された透明誘電体ブロック11と、この誘電体ブロック11の上面に形成された例えば金、銀、銅、アルミニウム等からなる金属膜12と、この金属膜12の上に側方が閉じられた空間を画成する筒状部材からなる試料保持枠13とから構成されている。誘電体ブロック11は、上記金属膜12が形成される面（後述の界面11aを構成する面）

と、光ビーム30が入射する面11bと、光ビーム30が出射する面11cとを全てを含む1つのブロックとして形成されている。試料保持枠13の中には、後述のようにして例えば液体の試料15が貯えられる。

【0040】

測定チップ10は、誘電体ブロック11と試料保持枠13とを例えば透明樹脂であるPMMAから一体成形してなるものであり、ターンテーブル20に対して交換可能とされている。交換可能とするためには、例えばターンテーブル20に形成された貫通孔に、測定チップ10を嵌合保持させる等すればよい。なお本例では、金属膜12の上にセンシング媒体14が固定されているが、それについては後に詳述する。

【0041】

なお誘電体ブロック11を形成する樹脂として一般には、屈折率が1.45～2.5程度の範囲内にあるものを用いるのが望ましい。その理由は、この屈折率範囲で実用的な表面プラズモン共鳴角が得られるからである。

【0042】

さらに望ましくは、複屈折量が20～420nmの樹脂を用いる。そのように歪みが小さい樹脂を用いることにより、高精度の測定が可能になるからである。複屈折量は、平行ニコル法により測定可能である。

【0043】

ターンテーブル20は複数（本例では11個）の上記測定チップ10を、その回転軸20aを中心とする円周上に等角度間隔で支持するように構成されている。支持体駆動手段50はステッピングモータ等から構成され、ターンテーブル20を測定チップ10の配置角度と等しい角度ずつ間欠的に回転させる。

【0044】

集光レンズ32は図2に示す通り、光ビーム30を集光して収束光状態で誘電体ブロック11に通し、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに対して種々の入射角が得られるように入射させる。この入射角の範囲は、上記界面11aにおいて光ビーム30の全反射条件が得られ、かつ、表面プラズモン共鳴が生じ得る角度範囲を含む範囲とされる。

【0045】

なお光ビーム30は、界面11aに対してp偏光で入射させる。そのようにするためには、予めレーザ光源31をその偏光方向が所定方向となるように配設すればよい。その他、波長板や偏光板で光ビーム30の偏光の向きを制御してもよい。

【0046】

光検出器40は、多数の受光素子が1列に配されてなるラインセンサーから構成されており、受光素子の並び方向が図2中の矢印X方向となるように配されている。

【0047】

一方コントローラ60は、支持体駆動手段50からその回動停止位置を示すアドレス信号Aを受けるとともに、所定のシーケンスに基づいてこの支持体駆動手段50を作動させる駆動信号Dを出力する。またこのコントローラ60は、上記光検出器40の出力信号Sを受ける信号処理部61と、この信号処理部61からの出力を受ける表示部62とを備えている。

【0048】

試料自動供給機構70は、例えば液体試料を所定量だけ吸引保持するピペット71と、このピペット71を移動させる手段72とから構成されたものであり、所定位置にセットされた試料容器73から試料をピペット71に吸引保持し、所定の停止位置にある測定チップ10の試料保持枠13内にその試料を滴下供給する。

【0049】

以下、上記構成の表面プラズモン共鳴測定装置による試料分析について説明する。試料分析に際してターンテーブル20は、前述のように支持体駆動手段50によって間欠的に回動される。そして、ターンテーブル20が停止したとき所定位置に静止した測定チップ10の試料保持枠13に、上記試料自動供給機構70によって試料15が供給される。

【0050】

その後ターンテーブル20が何回か回動されてから停止すると、試料保持枠13に試料15を保持している測定チップ10が、その誘電体ブロック11に前記光ビーム30が入射する測定位置（図2中の右側の測定チップ10の位置）に静止する状態となる。この状態のとき、コントローラ60からの指令でレーザ光源31が駆動され、そ

こから発せられた光ビーム30が前述のように収束する状態で、誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aに入射する。この界面11aで全反射した光ビーム30は、光検出器40によって検出される。

【 0 0 5 1 】

光ビーム30は、上述の通り収束光状態で誘電体ブロック11に入射するので、上記界面11aに対して種々の入射角 θ で入射する成分を含むことになる。なおこの入射角 θ は、全反射角以上の角度とされる。そこで、光ビーム30は界面11aで全反射し、この反射した光ビーム30には、種々の反射角で反射する成分が含まれることになる。ここで、上記集光レンズ32等の光学系は、光ビーム30を界面11aにデフォーカス状態で入射させるように構成されてもよい。そのようにすれば、表面プラズモン共鳴の状態検出（例えば前記暗線の位置測定）の誤差が平均化されて、測定精度が高められる。

【 0 0 5 2 】

上述のように光ビーム30が全反射するとき、界面11aから金属膜12側にエバネッセント波がしみ出す。そして、光ビーム30が界面11aに対してある特定の入射角 θ_{SP} で入射した場合は、このエバネッセント波が金属膜12の表面に励起する表面プラズモンと共鳴するので、この光については反射光強度 I が鋭く低下する。なお図4には、この全反射減衰現象が生じた際の入射角 θ と反射光強度 I との関係を概略的に示してある。

【 0 0 5 3 】

そこで、光検出器40が出力する光量検出信号 S から各受光素子毎の検出光量を調べ、暗線を検出した受光素子の位置に基づいて上記入射角（全反射減衰角） θ_{SP} を求め、予め求めておいた反射光強度 I と入射角 θ との関係曲線に基づけば、試料15中の特定物質を定量分析することができる。コントローラ60の信号処理部61は、以上の原理に基づいて試料15中の特定物質を定量分析し、その分析結果が表示部62に表示される。

【 0 0 5 4 】

測定を1つの試料15に対して1回だけ行なう場合は、以上の操作で測定が完了するので、測定を終えた測定チップ10をターンテーブル20から手操作により、あ

るいは自動排出手段を用いて排出すればよい。一方、1つの試料15に対して測定を複数回行なう場合は、測定終了後も測定チップ10をそのままターンテーブル20に支持させておけば、ターンテーブル20の1回転後に、その測定チップ10に保持されている試料15を再度測定にかけることができる。

【 0 0 5 5 】

以上説明した通り、この表面プラズモン共鳴測定装置は、複数の測定チップ10をターンテーブル20に支持させ、このターンテーブル20を移動させて各測定チップ10を順次測定位置に配置するように構成されているから、複数の測定チップ10の各試料保持枠13に保持させた試料15を、ターンテーブル20の移動にともなって次々と測定に供することができる。それにより、この表面プラズモン共鳴測定装置によれば、多数の試料15についての測定を短時間で行なうことが可能になる。

【 0 0 5 6 】

また本例の表面プラズモン共鳴測定装置においては、試料自動供給機構70を設けたことにより試料供給に要する時間も短縮して、多数の試料15についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

【 0 0 5 7 】

また本例では、誘電体ブロック11、金属膜12および試料保持枠13を一体化して測定チップ10を構成し、この測定チップ10をターンテーブル20に対して交換可能としているので、測定が終了した試料15を保持している測定チップ10をターンテーブル20から取り外して新しい測定チップ10を該ターンテーブル20に支持させることにより、新しい試料15を次々と測定に供することができ、多数の試料15についての測定をより一層短時間で行なうことが可能になる。

【 0 0 5 8 】

この測定チップ10は、従来なされていたように誘電体ブロック11を屈折率マッチング液を介して他の誘電体ブロックと光学的に結合させるような必要はないものである。したがって、この測定チップ10は取扱い性が良く、また屈折率マッチング液が環境に及ぼす悪影響から無縁のものとなり得る。

【 0 0 5 9 】

なお金属膜12の表面に固定されているセンシング媒体14は、試料15中の特定物

質と結合するものである。このような特定物質とセンシング媒体14との組合せとしては、例えば抗原と抗体とが挙げられる。その場合は、全反射減衰角 θ_{SP} に基づいて抗原抗体反応を検出することができる。

【0060】

先に述べた通り光ビーム30は、界面11aに対してp偏光で入射させる必要がある。そのようにするために、誘電体ブロック11の外において、予めレーザ光源31をその偏光方向が所定方向となるように配設したり、波長板や偏光板で光ビーム30の偏光の向きを制御しても、誘電体ブロック11が樹脂からなる場合は、その複屈折等の光学歪みにより、光ビーム30が界面11aに到達した段階で強いs偏光成分が生じていることがある。そのようになると、光検出器40が出力する光量検出信号SのS/Nが低下して、測定精度の低下を招く。

【0061】

しかし本実施形態においては、透明誘電体ブロック11がPMMAから形成されており、このPMMAを用いた場合は、界面11aでのs偏光成分の強度が、該界面11aでの光ビーム30の強度の数%程度と、前述した50%以下に抑えられる。そうであれば、この表面プラズモン共鳴測定装置を用いる一般的な試料分析等において、実用上支障を来すことはない。

【0062】

また、試料15中の特定物質とセンシング媒体14との組合せを抗原と抗体として、それら両者の結合反応を調べる場合には、一般に上記界面11aでのs偏光成分の強度が、該界面11aでの光ビーム30の強度の30%以下、特に分析結果が製薬に利用される等の場合は10%以下であることが求められるが、誘電体ブロック11がPMMAから形成された場合は、この要求も満足することになる。

【0063】

次に、図5を参照して本発明の第2の実施形態について説明する。図5は、本発明の第2の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップ10' と、それを用いる表面プラズモン共鳴測定装置の側面形状を示すものである。なおこの図5において、図2中の要素と同等の要素には同番号を付し、それらについての説明は特に必要のない限り省略する（以下、同様）。

【 0 0 6 4 】

この第 2 の実施形態による測定チップ 10' は、図 2 および図 3 に示した測定チップ 10 と比較すると、センシング媒体 14 が除かれている点のみが異なるものである。したがってこの場合は、試料 15 中の特定物質とセンシング媒体 14 との結合はなされず、試料 15 中の被測定物質について通常に定量分析がなされる。

【 0 0 6 5 】

上述の点以外、測定チップ 10' は、透明誘電体ブロック 11 を PMMA から形成した点も含めて、図 2 および図 3 に示した測定チップ 10 と同じ構成を有するものであり、したがってこの測定チップ 10' を用いる場合も、測定チップ 10 を用いる場合と同様の効果を得ることができる。

【 0 0 6 6 】

以上、ターンテーブル 20 を利用して測定チップを光ビームの照射を受ける測定位置に自動供給し、またそこから自動排出させる場合について説明したが、本発明による測定チップは、そのような自動供給および排出は行なわない表面プラズモン共鳴測定装置において使用することも可能である。例えば図 6 に側面形状を示す表面プラズモン共鳴測定装置は、レーザ光源 31、集光レンズ 32 および光検出器 40 に対してアタッチメント 80 が固定されてなるものであり、この種の装置においては、測定チップ 10 を手作業でアタッチメント 80 にセットして測定を行ない、測定終了後は同様に手作業で測定チップ 10 をアタッチメント 80 から排出させればよい。

【 0 0 6 7 】

また本発明による表面プラズモン共鳴測定チップは、以上説明した以外の形状に形成することも可能である。図 7 ～ 1 2 には、本発明のその他の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示してある。

【 0 0 6 8 】

図 7 に側断面形状を示す第 3 実施形態の測定チップ 110 は、図 3 に示した測定チップ 10 と比べると、誘電体ブロック 11 の部分の形状は同じで、試料保持枠 113 の形状が変えられたものである。すなわちこの試料保持枠 113 の部分は、その内面が、金属膜 12 から上方に離れるのにつれて側外方に離れるテーパ形状とされて

いる。金属膜12は一般に蒸着によって誘電体ブロック11の上に形成されるが、試料保持枠113を上述のような形状としておけば、この蒸着に際して蒸着金属が試料保持枠113に遮られて金属膜12の厚みが不均一になるような不具合を防止できる。

【 0 0 6 9 】

この第3実施形態の測定チップ110も、透明誘電体ブロック11をPMMAから形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 7 0 】

次に図8に斜視形状を示す第4実施形態の測定チップ210は、図3に示した測定チップ10と比べると、誘電体ブロック11の部分の形状は同じで、試料保持枠213の形状が円筒形に変えられたものである。またそれに応じて、金属膜212は円形に形成されている。

【 0 0 7 1 】

この第4実施形態の測定チップ210も、透明誘電体ブロック11をPMMAから形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 7 2 】

次に図9に斜視形状を示す第5実施形態の測定チップ310において、試料保持枠313は、円柱状の内部空間を画成する形状とされている。それに応じて、金属膜312は円形に形成されている。また誘電体ブロック311は、光入射面311bおよび光出射面311cがそれぞれ球面の一部をなす形状とされている。誘電体ブロック311をこのような形状とすれば、光入射面311bおよび光出射面311cにおいて、光ビーム30に対するレンズ効果を持たせることができる。

【 0 0 7 3 】

この第5実施形態の測定チップ310も、透明誘電体ブロック311をPMMAから形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 7 4 】

次に図 1 0 に斜視形状を示す第 6 実施形態の測定チップ 410 は、図 8 に示した測定チップ 210 と比べると、誘電体ブロック 411 の部分の形状が変えられたものである。すなわちこの誘電体ブロック 411 は、光ビーム 30 の光路から外れた部分が切り取られた形状とされている。誘電体ブロック 411 をこのような形状とすれば、その材料、つまり例えば前述したガラスや透明樹脂等の使用量を節減することができる。

【 0 0 7 5 】

この第 6 実施形態の測定チップ 410 も、透明誘電体ブロック 411 を PMMA から形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 7 6 】

次に図 1 1 を参照して、本発明の第 7 実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップ 510 について説明する。この第 7 実施形態の表面プラズモン共鳴測定チップ 510 は、例えば先に挙げたような透明樹脂から形成された誘電体ブロック 511 からなるものである。この誘電体ブロック 511 は概略、四角錐の一部を切り取った形状のものであり、したがって、上方（図示のように使用状態に配した場合の上方。以下、同様）に向かって次第に大きくなるテーパ状の外形部分を備えたものとなっている。

【 0 0 7 7 】

そしてこの誘電体ブロック 511 の 4 つの側面のうち 2 面は、それぞれ光入射面 511 b、光出射面 511 c とされている。これらの光入射面 511 b および光出射面 511 c は、全体的に透明に形成されてもよいし、光ビームが通過する一部領域のみ透明に形成されてもよい。他方、残りの 2 つの側面は、光入射面 511 b および光出射面 511 c と同様に形成されてもよいし、あるいは半透明に形成されてもよい。

【 0 0 7 8 】

また誘電体ブロック 511 の上面には、上方に向かって次第に径が拡大する、断面円形の試料保持穴 511 m が形成されている。そしてこの試料保持穴 511 m の底面には、金属膜 512 が形成されている。つまり本例では、試料保持穴 511 m の周囲に位置する誘電体ブロック 511 の部分が、そのまま試料保持枠を構成している。

【 0 0 7 9 】

この表面プラズモン共鳴測定チップ510を使用する表面プラズモン共鳴測定装置のターンテーブル20（図1参照）は、図示のように四角形のチップ保持孔20wを有している。このチップ保持孔20wは、誘電体ブロック511の外形に合わせて、上方に向かって断面形状が次第に大きくなるテーパ状とされている。

【 0 0 8 0 】

表面プラズモン共鳴測定チップ510は、上記チップ保持孔20wに上方から挿し込み、嵌合させることによって、ターンテーブル20に保持される。こうして、四角形のチップ保持孔20wと断面四角形の誘電体ブロック511とを嵌合させるのであれば、誘電体ブロック511はその上下方向に垂直な面内で（つまりターンテーブル20の表面と平行な水平面内で）自ずと所定の向きにセットされ、そこから動いてしまうことも無くなる。このように本実施形態の表面プラズモン共鳴測定チップ510は、水平面内での位置決めが極めて容易になされ得るものである。

【 0 0 8 1 】

また、上述のようにテーパ状の外形部分を有する誘電体ブロック511をチップ保持孔20wに上方から挿し込むと、誘電体ブロック511はチップ保持孔20wと嵌合する高さ位置で自ずと止まって保持されるから、この測定チップ510の高さ方向の位置決めも極めて容易になされ得る。なお本例では、測定チップ510が高さ方向に位置決めされたとき、誘電体ブロック511の、図中に示した2点鎖線よりも下の部分がターンテーブル20から下方に突出するようになっている。

【 0 0 8 2 】

この第7実施形態の測定チップ510も、透明誘電体ブロック511をPMMAから形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 8 3 】

次に、本発明の第8実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップについて説明する。図12の(1)および(2)はそれぞれ、本発明の第8実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップ610の斜視形状、側断面形状を示すものである。

【 0 0 8 4 】

この第 8 実施形態の表面プラズモン共鳴測定チップ 610 は、図 1 1 に示したものと比較すると、誘電体ブロック 611 の上方に試料保持枠 613 が形成されている点が基本的に異なるものである。この試料保持枠 613 は誘電体ブロック 611 と一体的に形成され、円錐の一部を切り取ってその内部にテーパ状の試料保持穴 613 a を設けた形とされている。そしてこの試料保持穴 613 a の底面には、金属膜 612 が形成されている。

【 0 0 8 5 】

誘電体ブロック 611 は、図 1 1 に示した誘電体ブロック 511 と基本的に同様の外形を有するものであり、その 4 つの側面のうち 2 面は、それぞれ光入射面 611 b 、光出射面 611 c とされている。誘電体ブロック 611 がこのような形状とされているので、本実施形態の表面プラズモン共鳴測定チップ 610 を図 1 1 に示したターンテーブル 20 のチップ保持孔 20 w に嵌合、保持させる場合も、先に説明したのと全く同様に、水平面内での位置決めも、また高さ方向の位置決めも容易になされ得る。

【 0 0 8 6 】

この第 8 実施形態の測定チップ 610 も、透明誘電体ブロック 611 を PMMA から形成してなるものであり、それによりこの場合も、前述したのと同様の効果を得ることができる。

【 0 0 8 7 】

以上、本発明の表面プラズモン共鳴測定チップの実施形態を、誘電体ブロックが PMMA から形成されたものについて説明したが、誘電体ブロックの材料はこの PMMA に限られるものではなく、その他例えば、日本ゼオン株式会社が製造するシクロオレフィンポリマーの一つである「ZEONEX 330R」（商品名）を用いても、PMMA を用いる場合とほぼ同等の効果を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の第 1 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを用いる表面プラズモン共鳴測定装置の全体図

【図 2】

図 1 の表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

【図 3】

本発明の第 1 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図

【図 4】

表面プラズモン共鳴測定装置における光ビーム入射角と、光検出器による検出光強度との概略関係を示すグラフ

【図 5】

本発明の第 2 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを用いる表面プラズモン共鳴測定装置の要部を示す一部破断側面図

【図 6】

本発明の表面プラズモン共鳴測定チップを用いる表面プラズモン共鳴測定装置の他の例を示す一部破断側面図

【図 7】

本発明の第 3 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す側断面図

【図 8】

本発明の第 4 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図

【図 9】

本発明の第 5 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図

【図 1 0】

本発明の第 6 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図

【図 1 1】

本発明の第 7 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図

【図 1 2】

本発明の第 8 の実施形態による表面プラズモン共鳴測定チップを示す斜視図(1)と側断面図(2)

【符号の説明】

10、10' 表面プラズモン共鳴測定チップ

11 誘電体ブロック

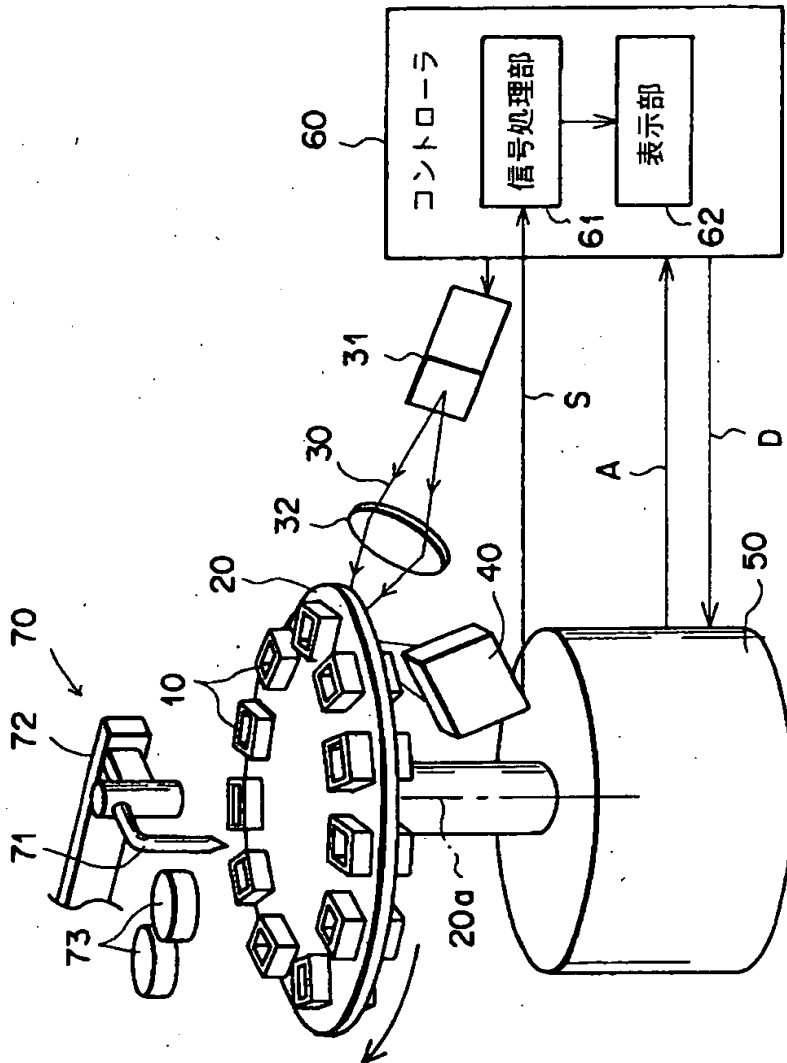
11 a 誘電体ブロックと金属膜との界面

- 11 b 誘電体ブロックの光入射面
- 11 c 誘電体ブロックの光出射面
- 12 金属膜
- 13 試料保持枠
- 14 センシング媒体
- 20 ターンテーブル
- 20 w ターンテーブルのチップ保持孔
- 30 光ビーム
- 31 レーザ光源
- 32 集光レンズ
- 40 光検出器
- 50 支持体駆動手段
- 60 コントローラ
- 61 信号処理部
- 62 表示部
- 70 試料自動供給機構
- 80 アタッチメント
- 110、210、310、410、510、610 表面プラズモン共鳴測定チップ
- 113、213、313、613 試料保持枠
- 212、312、512、612 金属膜
- 311、411、511、611 誘電体ブロック
- 311 b、411 b、511 b、611 b 誘電体ブロックの光入射面
- 311 c、411 c、511 c、611 c 誘電体ブロックの光出射面
- 511 m、613 a 試料保持穴

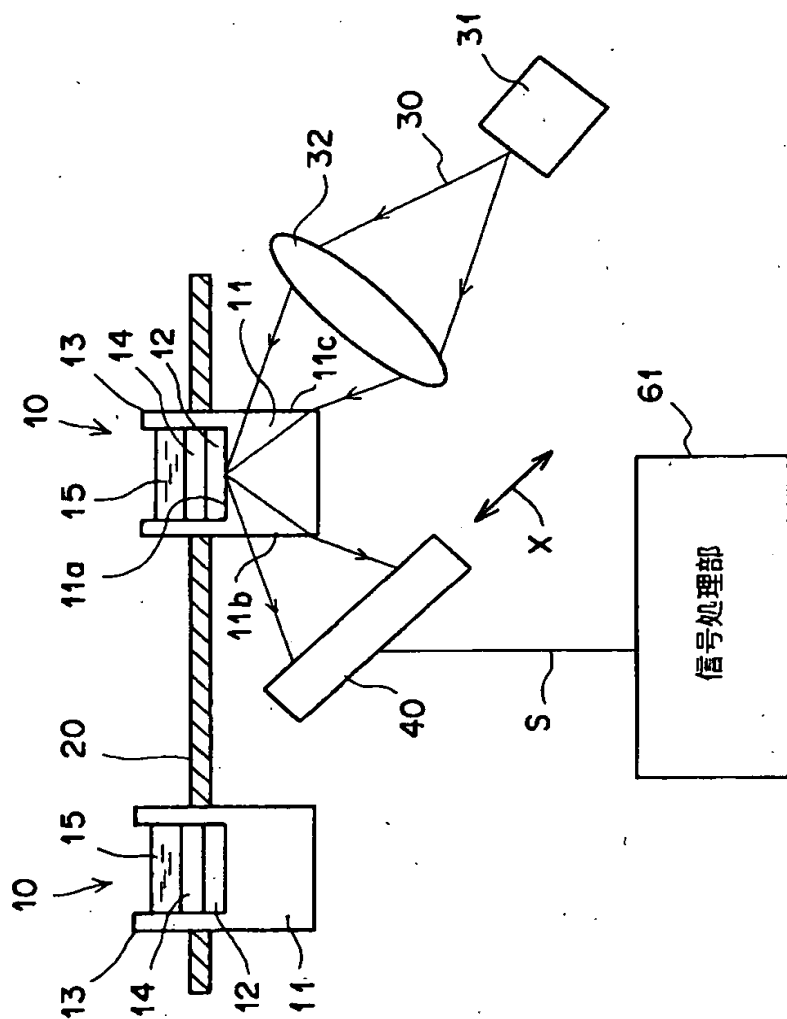
【書類名】

図面

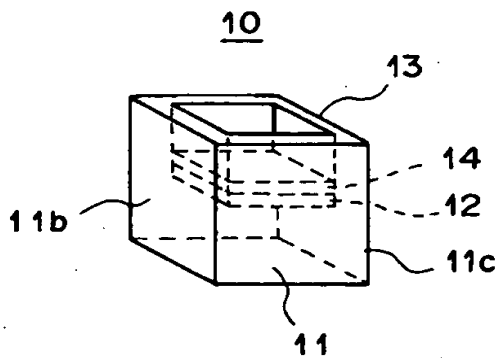
【図 1】



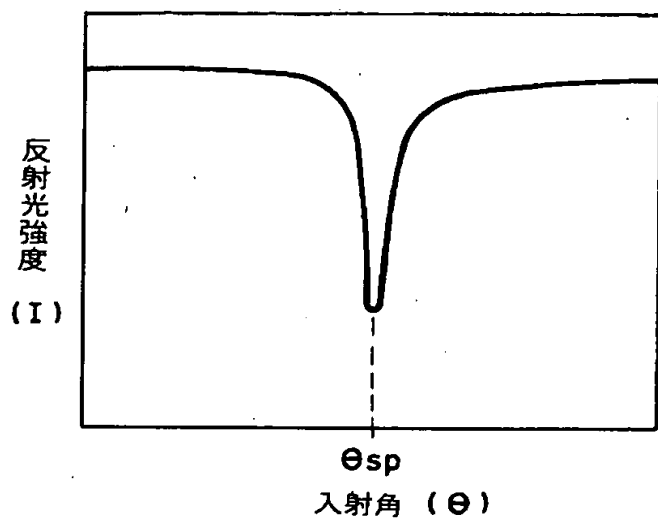
【図 2】



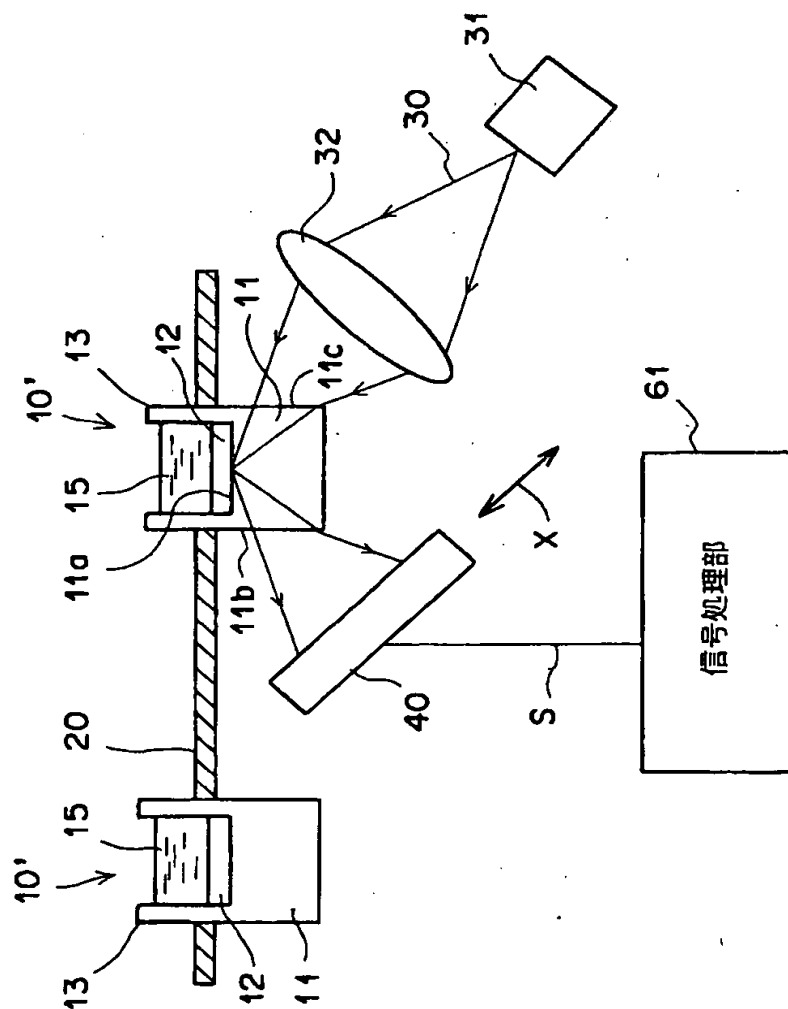
【図 3】



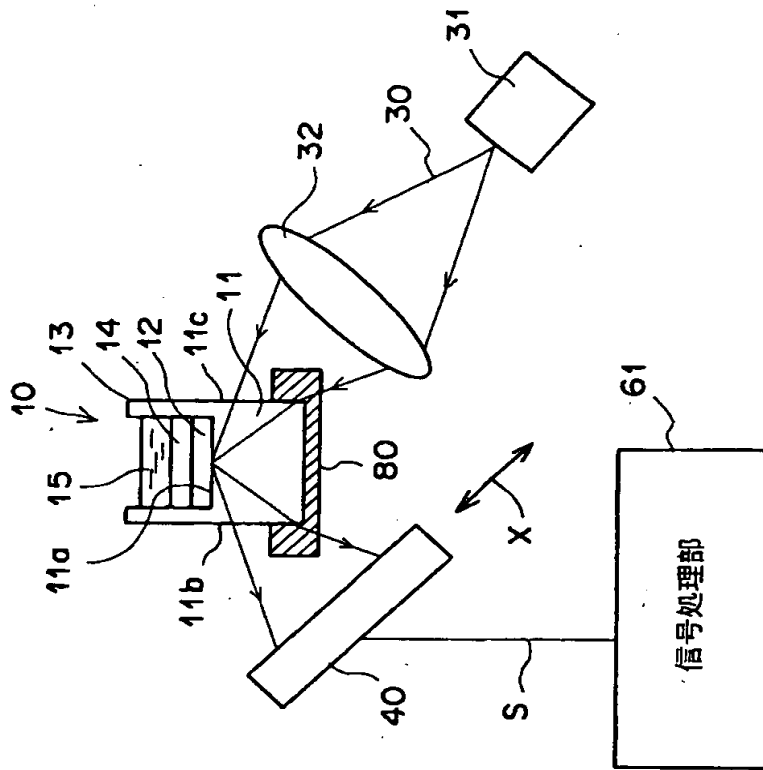
【图4】，



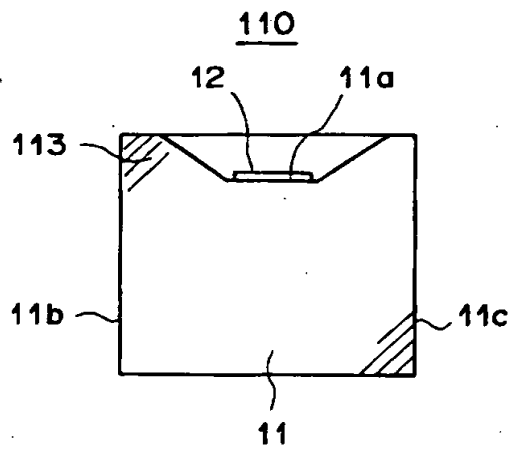
【図 5】



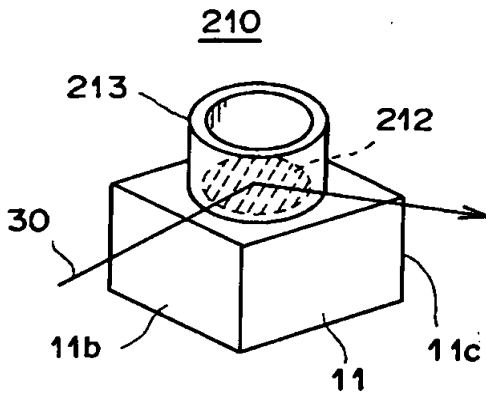
【図 6】



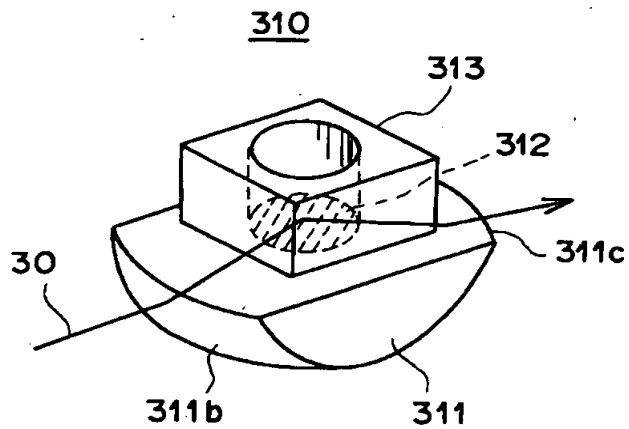
【図 7】



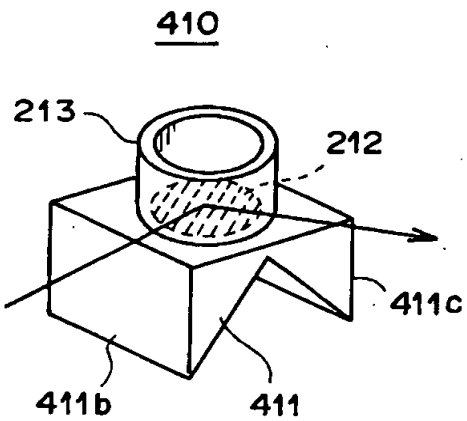
【図8】



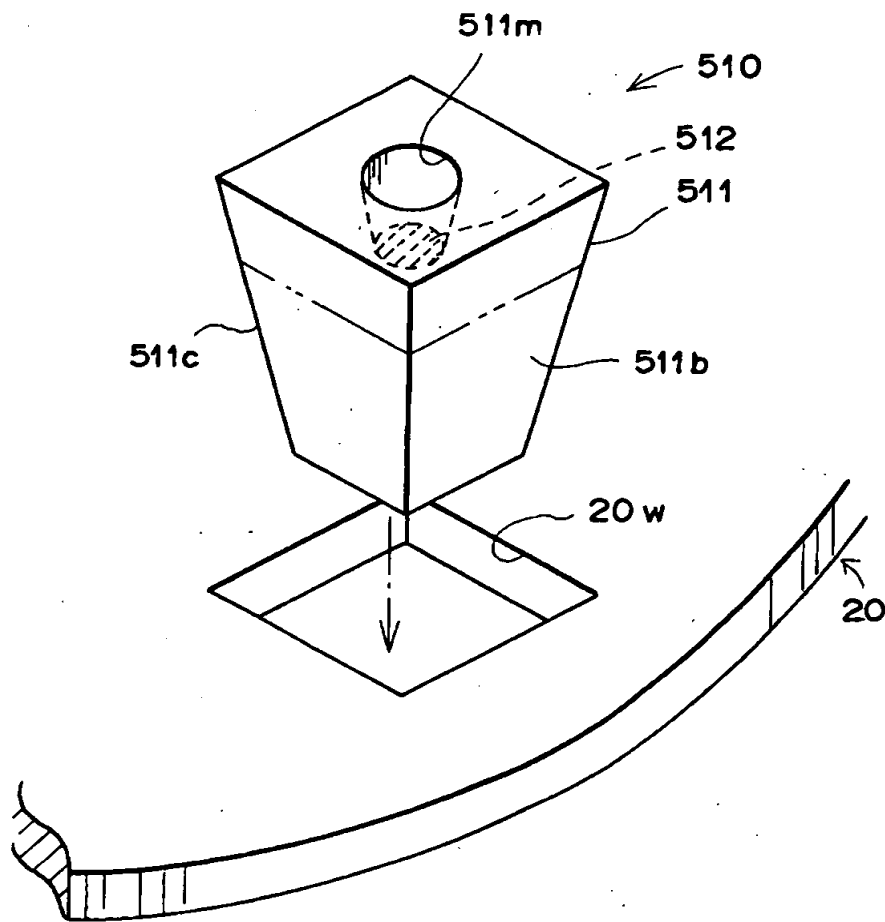
【図9】



【図10】



【図 1 1】



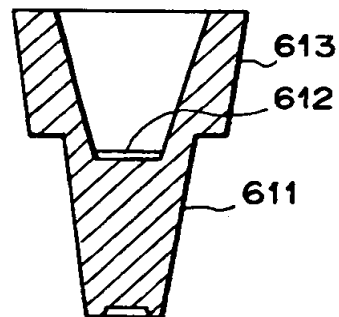
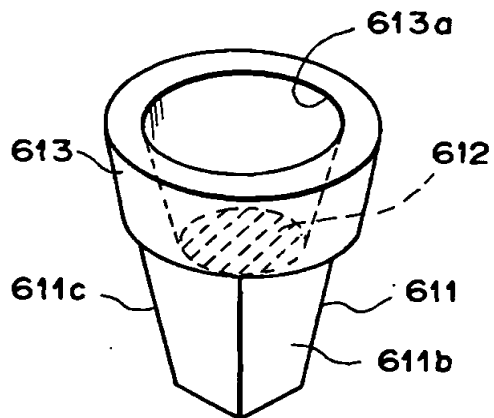
【図 1 2】

(1)

(2)

610

610



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 誘電体ブロックと金属膜との界面で全反射した光ビームの強度を測定して表面プラズモン共鳴の状態を検出する表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる樹脂製の測定チップを、表面プラズモン共鳴の状態を検出する信号のS/N低下を招かないように形成する。

【解決手段】 誘電体ブロック11と、その一面に形成された金属膜12と、光ビーム30を誘電体ブロック11に対して、該誘電体ブロック11と金属膜12との界面11aで全反射条件となるように入射させる光学系32と、界面11aで全反射した光ビーム30の強度を測定する光検出手段40とを備えてなる表面プラズモン共鳴測定装置に用いられる測定チップ10において、誘電体ブロック11を、界面11aに向けて該ブロック11の外でp偏光となっている光ビーム30を入射させたとき、該界面11aでのs偏光成分の強度が入射前の光ビーム30の強度の50%以下となる樹脂から形成する。

【選択図】 図2

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2001-016632
受付番号	50100100029
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成13年 1月26日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成13年 1月25日
【特許出願人】	
【識別番号】	000005201
【住所又は居所】	神奈川県南足柄市中沼210番地
【氏名又は名称】	富士写真フイルム株式会社
【代理人】	申請人
【識別番号】	100073184
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	柳田 征史
【選任した代理人】	
【識別番号】	100090468
【住所又は居所】	神奈川県横浜市港北区新横浜3-18-20 B ENEX S-1 7階 柳田国際特許事務所
【氏名又は名称】	佐久間 剛

特2001-016632

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日	1990年 8月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名	富士写真フイルム株式会社